TITRES

ET

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

DU

Dr A. N. PÉRON

1897

PARIS
ASSELIN ET HOUZEAU
LIBRAIRES DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
Place de l'École-de-Médecine
1897

TITRES

ET

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

DU

Dr A. N. PÉRON

1897

TITRES

ET

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

DU

Dr A. N. PÉRON

1897

PARIS
ASSELIN ET HOUZEAU
LIBRAIRES DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
Place de l'École-de-Médecine
—
1897

TITRES

ET

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

DU

DOCTEUR A. N. PÉRON

1897

TITRES SCIENTIFIQUES

Interne des hôpitaux (1891-1895).

Lauréat de l'internat (médaille d'argent. Médecine, 1895).

Docteur en médecine (1895).

Lauréat de l'Académie de Médecine (Prix Saintour, 1896.)

Lauréat de l'Académie des sciences (Prix Bellion, 1897.)

TRAVAUX ORIGINAUX

Maladies infectieuses.

Infection par le pneumocoque. — Méningite suppurée; pleurésie purulente double, endocardite mitrale (enfant de 7 mois).

(*Société anatomique*, 17 février 1893.)

Arthrites suppurées meta-pneumoniques.

(*In* Dr Juvigny. Thèse doct., Paris, 1894-95.)

Observations d'arthrites suppurées à pneumocoques, à évolution lente, (six semaines, deux mois), déterminant des lésions destructives considérables des extrémités articulaires, de la synoviale et des ligaments; nécessité de l'intervention chirurgicale précoce.

Sur une forme généralisée de stomatite pseudo-membraneuse, survenant au cours de la scarlatine.

(Stomatite pseudo-membraneuse à streptocoques). *In* Gestat (Thèse doct. Paris, 1892-93.)

Forme osseuse du rhumatisme scarlatineux,

(en collaboration avec le Dr Richardière, médecin des hôpitaux.)

Bulletins de la Société médicale des hôpitaux de Paris (7 décembre 1893).

A propos de deux observations d'une variété, particulièrement grave et tenace, de pseudo-rhumatisme scarlatin non suppuré.

On sait que, dans la forme sércuse commune, le pseudo-rhumatisme scarlatin se localise, de préférence, sur les petites articulations, particulièrement celles des doigts, les touchant légèrement et sans laisser traces de son passage.

Dans nos observations, au contraire, il s'agit d'arthrites graves, atteignant en masse et profondément tous les éléments de la jointure. Les os sont considérablement tuméfiés; l'atrophie musculaire est précoce, la tendance à l'ankylose très-marquée. Si la jointure recouvre ses fonctions, c'est lentement et tardivement; les craquements,

les douleurs, l'impotence fonctionnelle peuvent persister pendant des mois. Le diagnostic est hésitant, et l'on craint la tuberculose articulaire.

Cette forme de pseudo-rhumatisme scarlatin rappelle absolument l'arthrite blennorrhagique grave.

Comme celle-ci, elle doit être traitée, d'une façon précoce, par l'immobilisation du membre en bonne position ou par l'arthrotomie.

Contribution à l'étude étiologique du rhumatisme chronique déformant. (Polyarthrite chronique progressive, consécutive au pseudo-rhumatisme scarlatin).

(*In* Dauban. Th de doct. Paris, 1894-95).

Observation de polyarthrite chronique déformante, évoluant depuis huit ans, chez une jeune fille de 20 ans, n'ayant aucun antécédent rhumatismal.

A 12 ans, la malade a eu la scarlatine, du rhumatisme scarlatin tenace, et, directement à sa suite sont apparues les diverses manifestations articulaires, qui ont augmenté depuis par poussées successives et régulières.

Sur la persistance du bacille de Loeffer virulent chez les convalescents de diphtérie.

(*In* Sevestre et Méry. *Bulletin de la Société médicale des hôpitaux de Paris*, 8 février 1895.)

Examens faits avant la sérothérapie de la diphtérie, en 1893.

Formes frustes de l'angine diphtérique.

(*In* Fossati. Thèse doct. Paris, 1895).

Observations d'angines chez des individus de l'entourage des diphtériques, angines extrêmement frustes, durant vingt-quatre, quarante-huit heures au plus. Dans la gorge, l'angine bénigne guérie, le bacille peut persister avec toute sa virulence, pendant trois semaines au moins.

Rougeole et rubéole.

(*Revue des maladies de l'enfance*, octobre 1897.)

Relation d'une épidémie familiale de rubéole. Détermination de la période d'incubation (dix-huit à dix-neuf jours). Aspects cliniques variés de la même maladie chez des individus ayant puisé le contage à la même source.

Tuberculose.

Recherches anatomiques et expérimentales sur les tuberculoses de la plèvre.

(Thèse de doct. Paris, 1895-96).

Exposé de la question en 1895. — La doctrine de la nature tuberculeuse de la pleurésie, dite franche aiguë, n'avait encore qu'un petit nombre d'adhérents. Un de ses défenseurs les plus ardents et les plus convaincus était, à coup sûr, le Pr. Landouzy, qui, dans une série de leçons et de mémoires, apportant des faits cliniques et anatomiques, démontrait que la pleurésie aiguë est, le plus souvent, sinon toujours, « fonction de tuberculose. »

Le mémoire de Kelsch et Vaillard (1886), base anatomique de la démonstration, ne suffisait pas à entraîner la conviction. On lui reprochait, à juste titre, l'absence de toute constatation bactériologique, et surtout l'insuffisance de la méthode anatomopathologique. Il était prouvé, en effet, par des travaux récents, que plusieurs cas de pleurésies purulentes, étudiés par MM. Kelsch et Vaillard, relevaient, non du bacille de Koch, mais d'autres microorganismes.

Faute de recherches bactériologiques sur coupes, les opinions les plus variées étaient soutenues par des histologistes éminents sur la formation des tubercules dans les séreuses ; les rapports du tubercule et de l'inflammation tuberculeuse, signalés mais incomplètement compris.

L'inoculation des liquides séro-fibrineux au cobaye, déjà tentée par le Pr. Landouzy, puis par Chauffard et Gombault, par Kelsch, par Netter, était un moyen infidèle de diagnostic. Netter n'avait-il pas établi que les liquides séro-fibrineux, venant de tuberculeux avérés, donnaient moins souvent la tuberculose au cobaye que les liquides séro-fibrineux venant de pleurésies primitives ? Il est vrai de dire qu'il n'injectait qu'un centimètre cube de liquide.

Augmentant la dose, injectant, 20, 25, 30 cc., au cobaye, avant la coagulation spontanée, Eichorst, Queyrat, obtenaient, tout récemment, un pourcentage plus grand de vérifications expérimentales (60 p. 100).

Toutefois, MM. Fernet et Girode, étudiant, par la culture seule, des pleurésies séro-fibrineuses, y trouvaient, dans la moitié des cas, des microbes pathogènes vulgaires, et décrivaient des formes cliniques en rapport avec le germe causal.

La grande majorité des cliniciens, en l'absence de preuve absolue, se refusait à admettre qu'une manifestation tuberculeuse, si fréquente, put guérir si complètement. Rien ne semblait plus simple, que d'accepter, dans ces conditions, l'étiologie banale de la pleurésie primitive. Le coup de froid. les agents vulgaires de la suppura-

tion, provoquent la pleurésie comme ils provoquent l'angine, la laryngite, le coryza, la bronchite.

J'écrivais alors : « Deux opinions se trouvent toujours en présence. Les uns, sans nier la fréquence des pleurésies tuberculeuses, ne peuvent se résoudre à admettre qu'une pleurésie franche aiguë, survenant chez un individu sain, guérissant spontanément et sans reliquats appréciables, soit de nature tuberculeuse.

Les autres, reconnaissant la nature particulièrement benigne de ces manifestations tuberculeuses de la plèvre, affirment la part considérable, sinon absolue, du bacille de Koch dans la genèse des pleurésies primitives.

Tous deux invoquent, à l'appui de leur manière de voir, des arguments tirés de la bactériologie.

Chercher à montrer que ces contradictions, résultant de faits également bien constatés, ne sont qu'apparentes, telle est la lourde tâche que nous nous sommes imposée. » « Nous espérons établir, en nous appuyant sur l'anatomie pathologique et l'expérimentation, que des conceptions nouvelles sur la tuberculose des séreuses en général, sur les tuberculoses de la plèvre en particulier, peuvent permettre de comprendre les résultats variables obtenus par les autres ».

Recherches personnelles. — Poser ainsi la question, c'était l'étendre considérablement, bien au-delà de la pleurésie franche. Peut être n'était-ce pas inutile?

Ce qui m'a guidé et soutenu, dans cette étude aride d'anatomie pathologique, c'est le contrôle expérimental. J'obtenais, chez les animaux, à mon gré et aux divers moments de leur évolution, des pleurésies tuberculeuses de toutes formes. « Pleurésies séro-fibrineuses, pleurésies hémorrhagiques, pleurésies séro-fibrineuses devenant progressivement et spontanément séro-purulentes puis purulentes, pleurésies partielles, lésions de guérison, caractérisées par des épaississements simples de la séreuse, des adhérences à structure banale, des adhérences englobant des tubercules, des tubercules fibreux intra-pleuraux, toutes ces modalités de la réaction organique à l'égard du bacille de Koch sont reproduites, chez le chien, avec des cultures pures de tuberculose humaine, injectées directement dans la plèvre et sans intervention d'agents étrangers. Simple question de doses et de virulence. »

Chez d'autres animaux que le chien, l'expérimentation me permettait, par comparaison, de pousser plus loin mes aperçus. Chez les animaux très sensibles à la tuberculose, on ne reproduit la pleurésie que dans certaines conditions particulières. « Avec un bacille actif, bien émulsionné, le cobaye, inoculé dans la plèvre, fait une lésion locale minime; le poumon est relativement respecté ; mais les adénopathies bacillaires sont précoces, considérables et généralisées. Pour reproduire chez lui une évolution analogue à celle qu'on observe dans la pleurésie séro-fibrineuse de l'homme, il faut un bacille peu virulent, spontanément ou artificiellement atténué. Les lésions pleurales et pulmonaires s'accusent alors, les adénopathies diminuent, la mort est lente.

Le chat, le lapin, plus résistants, inoculés dans la plèvre avec un bacille actif, font des lésions pleurales partielles, des adénopathies minimes, exceptionnellement une pleurésie séro-fibrineuse généralisée. »

D'autre part, une technique histo-bactériologique, due à Kühne, modifiée par Borrel, me permettait de suivre, en quelque sorte pas à pas, le bacille dans son évolution à la surface de la séreuse. J'étudiais ainsi complètement, au point de vue anatomique et bactériologique, non seulement mes pièces expérimentales, mais trois pleurésies primitives, un empyème tuberculeux, plusieurs cas de pleurésies tuberculeuses graves. Enfin, recherchant chez l'homme les processus tuberculeux à leur début, je m'adressais à la granulie sanguine qui, seule, permet de saisir, sur le vif en quelque sorte, les voies d'apport des bacilles et les réactions organiques primitives qui accompagnent ce transfert. C'est ainsi que je vis, dans l'intérieur de la cavité pleurale, la formation précoce de cellules géantes par fusion des gros leucocytes mononucléaires et en l'absence de toute modification histologique de la plèvre.

Par le rapprochement constant des faits observés chez l'homme et des données expérimentales, j'ai pu comprendre, d'une façon qui me paraît plus conforme à la réalité des faits, comment évoluent les bacilles tuberculeux dans les séreuses, quelles formes de réactions organiques ils déterminent, les causes de guérison par excès, peut-on dire, de ces réactions organiques, les causes de non guérison par insuffisance de celles-ci.

I

Je résumais ainsi mes principales conclusions :

« L'apport bacillaire se fait, dans la plèvre, de deux façons ; par effraction (pneumothorax), par les leucocytes.

Les leucocytes s'infectent à des foyers antérieurs, déterminés par une porte d'entrée quelconque (voie aérienne, sanguine, lymphatique).

Dans les pleurésies tuberculeuses où l'autopsie démontre l'absence d'autres foyers tuberculeux, on doit admettre une infection aérienne et un transfert de bacilles dans la cavité pleurale, par l'intermédiaire des leucocytes et spécialement des cellules à poussières. Ce transfert se fait, sans laisser trace du passage dans les cavités alvéolaires. Il en serait donc, pour l'épithélium du poumon, comme il en est de l'épithélium de l'intestin, d'après les travaux de Cornil et de Dobroklonsky.

Les bacilles tuberculeux, une fois effectuée leur pénétration dans la séreuse, y cultivent et deviennent la cause de réactions organiques diverses, qui tendent à les détruire ou à les rendre inoffensifs. La nature de ces réactions, qui constituent les

différentes formes anatomiques des pleurésies tuberculeuses, dépend essentiellement de deux facteurs : de bacilles eux-mêmes, de l'organisme infecté.

Les causes qui font varier l'infection sont : la quantité des bacilles, leur virulence particulière. Les causes qui modifient la résistance sont spéciales à chaque individu.

Les lésions histologiques élémentaires, provoquées par le bacille de Koch, sont des *lésions inflammatoires banales, identiques à celles que produit tout agent pathogène.* Leur siège est la pseudo-membrane. C'est dans la pseudo-membrane que s'effectue la lutte entre les bacilles, d'une part ; les éléments défensifs de l'organisme, d'autre part, représentés par les leucocytes poly et mononucléaires, les sérums exsudés, et peut-être la fibrine.

De l'issue de cette lutte dépend entièrement la forme de la pleurésie.

Dans la pleurésie séro-fibrineuse tuberculeuse, qui revêt l'allure clinique de la pleurésie dite franche aiguë, l'infection bacillaire est à *son minimum*, l'ensemble des réactions organiques, considérable.

Au-dessous de la pseudo-membrane apparaît de bonne heure une néo-genèse conjonctive, identique à celle des tissus de cicatrice.

Son évolution est parallèle au développement de néo-vaisseaux abondants,

Dans l'intérieur de cette néo-genèse vont s'inclure, pour y subir des transformations diverses, les débris de la lutte entre les leucocytes et les bacilles. Des éléments de phagocytose particuliers, les cellules géantes, véritables cohésions de macrophages, que nous avons retrouvées dans l'intérieur de la fibrine, loin de tout vaisseau, contribuent à faciliter cet enkystement.

La disposition du tissu de cicatrice : autour des cellules géantes entourées de leucocytes mononucléaires modifiés (cellules épithélioïdes); autour des groupes de cellules géantes circonscrivant des zones plus ou moins étendues de tissu caséeux, constitue les tubercules fibreux, décrits comme les éléments fondamentaux et primitifs de la pleurésie tuberculeuse.

Nous ne pouvons voir là que des processus histologiques secondaires. Leur destinée est d'ailleurs passagère.

Quand, et pour des raisons encore mal connues, la lutte s'éteint dans la pseudo-membrane, les sérums transsudés se résorbent, et le tissu conjonctivo-vasculaire néoformé réunit les deux feuillets de la séreuse par des adhérences cicatricielles. Lorsque, plusieurs mois ou plusieurs années après la guérison de la pleurésie, on examine ces adhérences qui renfermaient primitivement des évolutions tuberculeuses histologiques, celles-ci ont disparu ; il ne reste, entre les trousseaux fibreux plus ou moins modifiés, que les grands centres caséeux primitivement inclus dans la néo-membrane.

A l'opposé de cette forme de tuberculose pleurale, où l'ensemble du processus tend à réparer, pas à pas, les lésions de la séreuse, se place l'empyème tuberculeux.

Résultante d'une infection grave, l'empyème tuberculeux n'est pas dû à la fonte des tubercules déposés à la surface de la séreuse. Il est essentiellement caractérisé par l'insuffisance des éléments organiques dans leur lutte contre le bacille de Koch. La pseudo-membrane n'existe plus ; un magma caséeux, formé de débris leucocytiques et de parasites, la remplace ; sans cesse la diapédèse s'effectue ; mais le nombre de leucocytes versés au lieu infecté, loin d'aider à la réparation, ne sert qu'à augmenter la quantité du pus.

L'ensemble des néo-formations qui, dans la variété précédente, constituait essentiellement le processus curateur, la néo-genèse vasculaire, le tissu conjonctif de cicatrice, manque dans celle-ci ; tout se borne à une tentative d'enkystement en masse du foyer infecté, grâce à un épaississement considérable de la séreuse et du poumon sous-jacent. L'adhérence est impossible.

Empyème tuberculeux, pleurésie tuberculeuse séro-fibrineuse aiguë, deux types anatomo-pathologiques et cliniques si dissemblables à leur période d'état, ne sont donc que deux réactions anatomiques différentes à l'égard d'une même infection plus ou moins virulente, la virulence, ici, dépendant surtout de la quantité des germes.

L'existence de pleurésies purulentes partielles (kystes caséeux intra-pleuraux), dans les pleurésies séro fibrineuses — dont je rapportais deux observations personnelles, plusieurs exemples tirés des classiques, enfin un fait expérimental, — la présence, sur certains points d'un empyème tuberculeux, de lésions ébauchées de la pleurésie séro-fibrineuse (adhérences), en seraient une nouvelle preuve, s'il en était besoin.

Entre l'infection tuberculeuse de la plèvre qui revêt les allures cliniques de la pleurésie franche, et l'empyème tuberculeux, se place toute une série d'infections pleurales bacillaires, qui leur servent d'intermédiaires.

Au point de vue clinique, la longue durée de ces pleurésies à épanchement souvent sanguinolent, fait craindre le passage à la purulence, passage qui se réalise parfois spontanément ; au point de vue histo-bactériologique, la richesse des exsudats en bacilles, la difficulté des réactions organiques destinées à provoquer l'adhérence, montrent, par des transitions insensibles, le passage entre les deux grands types de tuberculose de la plèvre. Ces formes répondent aux pleurésies dites tuberculeuses des classiques.

Si l'ensemble des évolutions histologiques qui constituent les pleurésies tuberculeuses s'effectue à la surface de la plèvre, avec le feuillet fondamental épaissi de la séreuse pour limite, on peut retrouver toutefois, quelle que soit la forme de l'infection tuberculeuse, des lésions sous-séreuses. Elles sont d'autant plus étendues, que celle-ci est plus grave.

Confinées primitivement dans les voies lymphatiques sous-jacentes, ces lésions s'y localisent ou les débordent.

Dans ces derniers cas, elles peuvent, ultérieurement, évoluer pour leur propre compte (abcès froid thoracique). Tels sont : les tubercules microscopiques de l'espace intercostal; l'ensemble des lésions pulmonaires sous-jacentes à l'exsudat, depuis les lymphangites sous-pleurales, la péripneumonie interstitielle chronique, jusqu'à la pneumonie pleurogène.

L'étude des adhérences, consécutives aux pleurésies tuberculeuses avec épanchement, n'est qu'un fragment de l'étude des lésions des plèvres chez les tuberculeux. Elle ne s'applique qu'aux symphyses pleuro-pariétales du Pr. Grancher. D'autres processus que la greffe intra-pleurale déterminent des adhérences chez les phtisiques. Si l'on en juge par l'histologie de la plèvre dans les foyers de broncho-pneumonie tuberculeuse corticaux, observés dans la phtisie subaiguë, l'un de ces processus, au moins, consiste en un épaississement progressif et concentrique de la séreuse au niveau du lobule infecté ; cet épaississement n'a rien de spécial à la tuberculose en soi. »

II

Les recherches précédentes exposées, j'étais en mesure d'aborder utilement l'étude critique des travaux publiés sur les pleurésies dites franches aigües (1).

Que sont donc, en fin de compte, ces pleurésies dites franches aigües?

« Ce sont des réactions organiques considérables à l'égard d'une infection bacillaire légère. Leur nature même indique la tendance naturelle à la guérison. Constater dans une séreuse un épanchement séro-fibrineux, c'est donc, en réalité, constater l'effort organique curateur *au lieu infecté*.

« Pour faire une pleurésie à épanchement séro-fibrineux, il faut : un animal résistant ; une infection tuberculeuse légère, quant à la dose injectée, ou un microbe affaibli dans son activité.

« Les variantes, individuelles ou accidentelles, dans ces éléments divers, expliquent les diverses formes des pleurésies.

A l'appui de cette proposition, j'ai ébauché l'étude des propriétés thérapeutiques des sérums pleuraux.

« On recueille, avec pureté, 400 grammes environ du liquide séreux qui surnage

(1) C'est le seul point en litige. On ne discute plus, en effet, sur la nature de l'empyème tuberculeux, de la pleurésie séro-fibrineuse qui suit régulièrement le pneumothorax. Dans les deux cas, les exsudats donnent toujours la tuberculose au cobaye; de même ceux des pleurésies hémorrhagiques (Netter). Il s'agit, dans ces conditions, d'infections graves, riches en bacilles.

le caillot d'une pleurésie séro-fibrineuse tuberculeuse. On l'injecte dans la péritoine d'un chien de 7 à 10 kilogrammes. Ce chien est inoculé, au même instant, dans le sang, avec un bacille de Koch virulent et à haute dose. On inocule alors, également dans le sang, avec la même quantité de la même émulsion bacillaire, un second chien, de même poids ou à peu près que le précédent (témoin). Le témoin meurt avant l'animal qui a reçu le sérum pleural.

J'émis donc cette conclusion que le sérum des pleurésies séro-fibrineuses jouit de propriétés thérapeutiques à l'égard de l'infection par le bacille de Koch (1).

Or, jusqu'ici, par quels procédés a-t-on cherché à démontrer la nature tuberculeuse des pleurésies primitives ?

La recherche par la tuberculine (méthode de Koch 1890), n'a pas de valeur absolue.

L'inoculation au malade lui-même de son propre sérum pleural, qui, théoriquement, (Debove et Renaut), contiendrait de la tuberculine, ne prouve rien. On n'obtient pas la réaction spécifique chez les animaux tuberculeux qui reçoivent les exsudats séreux de l'homme ; je l'ai établi expérimentalement. Enfin, on sait que l'homme sain, et, surtout, que l'homme malade réagit facilement par la fièvre à l'injection sous-cutanée de substances albuminoïdes animales (sérums thérapeutiques).

La recherche des micro-organismes en culture, sur les milieux usuels, a simplement établi que des infections secondaires se font parfois dans les pleurésies séro-fibrineuses tuberculeuses. Elle n'a nullement prouvé que le microbe cultivé fut l'agent causal de la pleurésie. J'ai reproduit expérimentalement des pleurésies séro-fibrineuses, à l'aide du bacille de Koch associé à des pyogènes (staphylocoque, streptocoque). La culture du liquide donne l'agent associé, mais l'étude anatomique et bactériologique de la plèvre montre que, seul, le bacille tuberculeux agit dans la production des exsudats.

« Depuis 1886, toutes les autopsies complètes de pleurétiques, morts subitement au cours de l'épanchement, ont démontré la tuberculose. Dans le pourcentage des pleurésies tuberculeuses par rapport aux pleurésies dites franches, des vraisemblances ne suffisent pas. Une seule preuve est absolue : l'infection *bacillaire* du cobaye par le liquide de ponction.

Or, à ce point de vue, il en est de la pleurésie séro-fibrineuse tuberculeuse comme il en a été du lupus. On se heurte à des difficultés expérimentales, qui rendent l'infection du cobaye difficile. Ainsi s'expliquent les variantes dans les résultats obtenus. »

Si l'on veut réfléchir aux faits suivants, expérimentalement démontrés, à savoir : que l'injection de grandes quantités de liquide pleural, *après* la coagulation, ne rend

(1) Les expériences (non encore publiées), que je poursuis actuellement et depuis longtemps déjà sur ce sujet, m'ont démontré la réalité du fait. Elles me permettent d'insister, à nouveau, sur le danger des ponctions répétées chez les pleurétiques, en dehors de l'urgence par abondance extrême de l'épanchement.

pas le cobaye tuberculeux; que l'inclusion, dans le péritoine de cet animal, d'un caillot *entier*, venant d'un litre de liquide de ponction, caillot desséché et réduit à une mince lamelle, ne lui donne point non plus la tuberculose; que les produits de centrifugation, quoique très riches en éléments figurés, ne m'ont fourni que 1 résultat positif sur 7 cas, on comprendra que deux conditions sont nécessaires pour réaliser la tuberculose expérimentale, chez le cobaye.

Il faut le germe, inoculé avec le caillot, car il est toujours contenu dans les éléments figurés de celui-ci; mais il faut aussi l'adjonction d'une certaine quantité de liquide, quantité voisine de la dose toxique, qui, affaiblissant en quelque sorte la résistance de l'animal, permettra le développement du germe *atténué*. Cette dose toxique est variable avec chaque pleurétique. Il faut toutefois s'en rapprocher le plus possible pour réussir l'inoculation. Si l'on reste au dessous d'elle, si l'on n'injecte que 3-4,5cc. de sérosite, l'animal ne devient pas tuberculeux. A ces doses le sérum paraît agir comme produit inimunisant et non comme agent favorisant l'infection.

J'ai obtenu des résultats positifs dans 6 cas sur 6, par la méthode des injections massives de liquide avant la coagulation. Dans un travail récent M. Le Damany, grâce à un procédé personnel de conservation, par fractions, à l'état de pureté, des liquides pleuraux a pu inoculer ainsi des cobayes à la dose limite toxique; il a obtenu des résultats positifs, en nombre considérable, qui, se rapprochent du 100/100.

Je disais en terminant ce travail :

« Les différentes formes de pleurésies primitives séro-fibrineuses : syphilitiques, streptocociques, post-pneumoniques, à bacille d'Eberth, rhumatismales isolées, me paraissent devoir subir encore cette épreuve bactériologique, avant d'être définitivement admises.

S'il est certain qu'il y a des pleurésies primitives non tuberculeuses (actinomycose), je pense que l'immense majorité des pleurésies franches aiguës, cliniquement primitives et restant telles, sont de nature tuberculeuse.

Les statistiques fournies jusqu'à ce jour, d'après l'inoculation au cobaye, sont encore au-dessous des faits.

Aux expérimentateurs qui pourront s'étonner de voir des liquides séro-fibrineux, puisés au sein même d'une lésion tuberculeuse, ne pas être virulents pour le cobaye, je dirai que la nature même de la pleurésie tuberculeuse séro-fibrineuse, réaction organique considérable, à tendance spontanément curative, à l'égard d'une infection bacillaire minime, explique les variations de virulence du produit injecté. Celui-ci n'est, en somme, qu'un sérum organique modifié, contenant, à l'état de dilution considérable, quelques éléments pathogènes ; les propriétés de ce sérum, encore mal connues, viendront, peut être, donner la clef des difficultés qu'on rencontre en cherchant à provoquer la tuberculose expérimentale chez le cobaye.

Aux cliniciens, qui se refusent à reconnaître la nature tuberculeuse d'une affection spontanément curable, à évolution parfois rapide, à pronostic relativement bénin,

telle que la majorité des pleurésies franches fibro-sérineuses, je ferai remarquer que la constatation même de l'exsudat séro-fibrineux est la preuve de la tendance spontanée à la guérison du processus tuberculeux local. Envisagé en soi, en dehors des craintes immédiates que peut suggérer l'abondance de l'épanchement, celui-ci n'a donc rien qui doive inquiéter le médecin, l'organisme faisant de lui-même les frais de la cicatrice.

Le pronostic dépend exclusivement des tuberculoses extra-pleurales, qui ont provoqué ou qui accompagnent la pleurésie tuberculeuse séro-fibrineuse. Si celle-ci, ce qui est fréquent, est primitive; si l'on admet théoriquement l'absence de réinfection, on conçoit, que, sa pleurésie guérie, le pleurétique ne devienne phtisique qu'à l'occasion de causes nouvelles, et sans que son affection antérieure joue un rôle direct dans l'éclosion des accidents tuberculeux qu'il pourra présenter dans la suite. »

A propos de la nouvelle tuberculine de Koch.

(*Presse médicale*, 17 avril 1897).

Cette courte note, parue au lendemain de la publication de Koch, n'est qu'un bref résumé d'un grand nombre d'expériences que je poursuivais, à ce moment, depuis longtemps déjà, sur l'accoutumance des animaux sensibles, tels que le cobaye, aux substances tuberculeuses.

Cette note montre que, pas plus que Koch lui-même, je n'avais pu habituer le cobaye aux effets du bacille tuberculeux humain, vivant ou mort, modifié par les agents chimiques, ou même détruit grossièrement par la lessive de soude bouillante (1).

Les inoculations répétées de bacilles morts, même à doses très-réglées et progressivement croissantes, n'amènent aucune accoutumance.

Les bacilles, modifiés par des séjours considérables (trois semaines) dans l'éther-alcool déterminent la caséose, aussi facilement et aussi bien que les bacilles morts.

La soude à 3/1000 (Procédé de Nencki pour la dissolution des protéines) ne m'avait rien donné; les bacilles gardaient leur virulence et les cobayes, préparés avec l'extrait sodique, n'avaient pas l'immunité.

A titre plus élevé, la lessive de soude à chaud, (Weyl, Straus), fait disparaître les corps bacillaires; mais les animaux qui ont reçu ce produit filtré n'acquièrent, eux non plus, aucune immunité.

Ces faits confirmaient entièrement la première partie du mémoire de Koch.

(1) Le détail des expériences n'a pas été publié. (V. également la th. Dr Auclair, Paris, 1897.)

Tentatives d'immunisation du cobaye contre les effets des bacilles tuberculeux humains tués.

(*Société de biologie*, 1er mai 1897).

Continuation des recherches précédentes.

L'inoculation au cobaye de produits tuberculeux caséeux, devenus inoffensifs par vieillissement ou stérilisés par la chaleur, empêche, quand les animaux reçoivent sous la peau les bacilles morts, la production des gros abcès à pus stérile qu'on observe chez les témoins. Mais l'inoculation d'un bacille virulent, même atténué par le chauffage à 45° pendant deux heures, a tué les animaux ainsi préparés plus vite que les témoins.

La nouvelle tuberculine de Koch

(en collaboration avec le Dr Letulle, professeur agrégé.)

(*Presse médicale*, 21 août 1897).

Cette note, parue à l'ouverture du Congrès de Moscou, établit que Koch s'est illusionné, cette fois encore, sur la tuberculine qu'il présente au public. Sans doute, la T R est inoffensive aux doses auxquelles Koch conseille de recourir. Mais nous montrons que le cobaye n'acquiert aucune immunité par l'injection de la nouvelle tuberculine, même à l'égard de bacilles peu virulents. Quant aux malades auxquels on fait le traitement, certains paraissent s'améliorer, comme à l'occasion de tout traitement nouveau chez les phtisiques, ce qui ne les empêche nullement de présenter, dans la suite, de nouveaux foyers bacillaires. Quelques jours après, à Moscou, en Allemagne, en Autriche, se produisaient des faits confirmatifs.

Maladies de la nutrition.

Un cas d'ostéomalacie chez une fillette de 15 ans

(en collaboration avec M. Meslay.)

Société anatomique, 1894, p. 603.
Revue mensuelle des maladies de l'enfance, avril 1895.
Pour l'histologie. Thèse du Dr Meslay (Paris 1896).

Ostéomalacie chez un homme de 39 ans
(en collaboration avec le Dr Letulle, professeur agrégé.)
(*Société anatomique*, 25 juin 1897).

Dans ces deux observations, il s'agit d'ostéomalacie *aiguë*, l'évolution totale n'ayant pas dépassé dix-huit mois.

Or, dans les deux cas, l'histologie pathologique a montré au Pr. Cornil, à Pilliet, à Meslay et à nous-même, des figures qu'on ne retrouve pas dans l'ostéomalacie chronique. Dans celle-ci, le processus pathologique consiste, ou bien en une regression progressive du tissu osseux, qui est remplacé peu à peu par une moelle adipeuse, ou dans l'atrophie pure et simple des os. Dans les processus aigus, au contraire, autour des points osseux en voie de disparition, et exclusivement là, on trouve d'énormes cellules à noyaux multiples (myéloplaxes). Le Pr. Cornil admet que ces myéoplaxes rongent, en quelque sorte, le tissu osseux au contact duquel ils se trouvent. Nous croyons qu'il s'agit simplement d'une figure histologique. La cellule multinucléée résulte de la fusion des ostéoblastes ; elle n'est qu'une forme de transition entre l'ostéoblaste et les cellules de la moelle osseuse. C'est la rapidité de l'évolution qui permet de saisir sur le fait, en quelque sorte, cette transformation. Dans l'ostéomalacie, aiguë ou chronique, il n'y a qu'un processus de destruction de l'os par insuffisance d'apport calcaire ; il n'y a pas d'inflammation osseuse proprement dite.

Patholologie du tube digestif.

Thrombo-pyléphlébite. — Lésions intestinales consécutives
(en collaboration avec M. Beaussenat.)
(*Société anatomique*, 1894, p. 589 et thèse du Dr Boucly (Paris 1894).

Observation de thrombose de la veine porte, survenue spontanément en apparence chez un alcoolique. Lésion nécrotiques de l'intestin, différentes de celles que Dreyfous, après d'autres, a décrites au cours de l'oblitération portale (stase vasculaire). Discussion de l'infection d'origine intestinale primitive et de la thrombose portale secondaire. Dans ce cas particulièrement, il existe, outre la thrombose veineuse. l'oblitération des artérioles du mésentère au voisinage immédiat de l'intestin

Nécroses partielles de la muqueuse gastro-intestinale par toxines microbiennes chez l'homme.

(*Société de biologie*, 20 mars 1897).

Lésions gangréneuses considérables de l'estomac et du jejunum, évoluant spontanément en apparence, chez un homme atteint de purpura avec albuminurie et accidents chólériformes.

Il s'agit, en réalité, d'un abcès volumineux et profond de la gaine des vaisseaux du cou, abcès méconnu et non évacué. Cet abcès, qui existe depuis trois semaines au moins, est torpide et ne s'étend pas. Il est causé par un streptoccoque peu virulent. La septicémie streptococcique ne s'est pas faite. Mais les toxines microbiennes, circulant dans le sang, ont suffi à provoquer les gangrènes. Confirmation, chez l'homme, des faits expérimentaux de Charrin, Roger, Arloing, van Ermengen, Enriquez et Hallion.

Typhlite gangréneuse par intoxication alcoolique aiguë chez le cobaye.

(*Société de biologie*, 10 décembre 1897).

Gangrène du cæcum avec rupture de l'instestin, observée chez des cobayes qui reçoivent, sous la peau, chaque jour, pendant quatre jours, 1 cc. d'alcool absolu dilué à 1/2. La résection partielle préalable du foie facilite l'apparition des accidents.

Pathologie de l'appareil respiratoire (1).

Dilatation des bronches. — Mort par suppuration intra-encéphalique.

(*Société anatomique*, 21 juillet 1894.)

Bronchite aiguë toxique par inhalation de gaz sulfureux. — Nécrose limitée de la muqueuse aérienne. — Infection secondaire. — Adénite suppurée du médiastin. — Péricardite purulente à pus fétide consécutive.

(*Société anatomique*, 9 novembre 1894).

(1) Pour tout ce qui a trait aux pleurésies, voy. Tuberculose, p. 9.

Traitement des pleurésies purulentes chez les enfants.
(*Gazette médicale de Paris*, 28 avril 1894.)

Pathologie du cœur et des vaisseaux.

Rupture spontanée du cœur
(*Société anatomique*, 15 mars 1895.)

Endocardite droite infectieuse post-puerpérale. — Perforation de la cloison interventriculaire par une lésion ulcéreuse unique, ayant amené à la fois une insuffisance tricuspidienne et une insuffisance aortique.
(*Société anatomique*, 15 mars 1897.)

Tuberculose du myocarde chez l'homme.
(*Société anatomique*, novembre 1897.)

D'après plusieurs observations personnelles. (Note d'ensemble.)

La tuberculose du myocarde, fréquente chez les animaux (chiens, bovidés), n'est point rare chez l'homme.

Elle est : 1° d'origine péricardique dans l'immense majorité des cas;

2° d'origine endocardique (exceptionnel).

3° d'origine myocardique, (apport des bacilles par les vaisseaux nourriciers de myocarde).

Les grandes symphyses péricardiques d'origine tuberculeuse, celles qui tuent par asystolie précoce et dans lesquelles l'adhérence très-épaisse, très-résistante, ne permet pas de détacher le cœur de la séreuse, sont pauvres en tubercules macroscopiques et en produits crétacés. Elles surviennent, en général, chez des individus soupçonnés seulement de tuberculose. La preuve manque jusqu'à l'autopsie.

Au contraire, les gros tubercules calcifiés du myocarde, ceux qui peuvent pénétrer jusque sous l'endocarde, s'observent, de préférence, chez des phtisiques avérès. La symphyse est lâche, le cœur se décolle facilement du feuillet pariétal. Dans ces cas, pendant la vie, rien n'attire l'attention du côté du cœur.

Terminaisons possibles des endocardites aiguës infectieuses.
(*Société anatomique*, décembre 1897).

1re *observation* : Jeune homme qui fait, consécutivement à un abcès de l'amygdale, une septicémie à streptocoques avec localisation sur l'endocarde.

Démonstration, à deux reprises, du streptocoque virulent dans le sang de la veine. Malgré un état général des plus inquiétants, la guérison survient, lentement, mais complètement.

2e *observation* : Homme vigoureux, atteint, sans cause connue, d'endocardite infectieuse apyrétique à marche lente, comme les ont signalées le Pr Jaccond, Pineau. Mort, trois mois et demi après le début des accidents, par néphrite aiguë et urémie aiguë. Pendant la vie, on n'a pu soupçonner l'endocardite infectieuse. L'autopsie a montré des lésions du cœur, des infarctus de la rate en voie de régression, presque complètement cicatrisés. La survie paraît probable si la néphrite ultime n'avait évolué.

Aortite en plaques circonscrites. — Ectasie aortique au début. — Envahissement précoce de la bronche droite. — Sclérose broncho-pulmonaire non tuberculeuse consécutive.
(*Société anatomique* novembre, 1897.)

Pathologie du rein et des organes génitaux.

Tuberculose génitale chez une fillette de 12 ans.
(*Société anatomique* 20 octobre 1893 et *Revue mensuelle des maladies de l'enfance*, juillet 1894.)

Fistule recto-vésicale, suite d'un cancer de l'S iliaque. — Défécation totale par l'urèthre pendant quatre mois. — Pas d'infection des voies urinaires supérieures.
(*Société anatomique*, 21 juillet 1894.)

Cancer latent du col utérin : envahissement des deux uretères. — Atrophie rénale consécutive, évoluant avec les signes classiques de la néphrite interstitielle (bruit de galop, polyurie, etc.).

(*Société anatomique* 25 janvier 1895).

Pathologie du système nerveux

De l'albuminurie post-paroxystique chez les épileptiques

(en collaboration avec le Dr J. Voisin, médecin de la Salpêtrière).

(*Archives de neurologie* 1892, n° 69).

L'albuminurie post-paroxystique s'observe passagèrement dans la moitié des cas, à la suite d'accès isolés. Elle devient plus fréquente quand les accès se rapprochent. Elle paraît constante dans l'état de mal (6 observations). Le diagnostic entre l'éclampsie et l'état de mal épileptique ne peut être fait exclusivement sur l'absence ou la présence d'albumine dans les urines. Chez une même malade, l'albuminurie apparaît toujours à la suite des grands accès. Mais elle peut manquer, chez la même malade, après des attaques incomplètes. Elle paraît liée à l'intensité des phénomènes vaso-moteurs qui accompagnent régulièrement la grande attaque, les accès en série, l'état de mal et qui manquent souvent dans les accès incomplets (vertige etc).

Sur la toxicité urinaire chez les épileptiques

(en collaboration avec le Dr J. Voisin, médecin de la Salpêtrière).

(*Archives de neurologie* 1893 nos 71 et 73).

Ebauche d'une théorie de l'épilepsie par auto-intoxication. Rapprochant certaines données cliniques, assurément singulières,— *étude, dans le temps, des séries chez les épileptiques*; *état saburral, inappétence, troubles gastro-intestinaux, sueurs fétides pendant les séries d'accès*; *état de mal analogue à l'éclampsie, maladie toxique*, — de faits expérimentaux — *hypotoxicité des urines de 24 heures pendant les jours d'accès, hypertoxicité des urines de 24 heures pendant les jours qui suivent les accès*, — nous pré-

sentons l'hypothèse d'une auto-intoxication, agissant sur un système nerveux prédisposé par l'hérédité, comme base de l'épilepsie.

Les troubles mentaux eux-mêmes, l'évolution constante, chez les épileptiques à accès fréquents, vers le gâtisme, rappelant les destructions lentes et totales des centres nerveux, comme dans la paralysie générale — si souvent d'origine toxique, — nous paraissaient confirmer cette hypothèse.

Tout en reconnaissant que nous n'avons pas fourni la preuve du fait, nous ferons remarquer que ce travail a paru à une époque où l'on commençait à peine à parler d'auto-intoxication dans les maladies mentales (Chevallier-Lavaure, Mairet).

Au congrès des médecins aliénistes (La Rochelle 1893) cette question a été reprise, et, si la démonstration est encore à faire, il semble, du moins, que l'idée ait gagné du terrain.

Lésions cérébrales en foyers au cours du purpura
(enfant de 18 mois).
(*Société anatomique*, 6 février 1894).

Trépanation pour grand abcès du cerveau d'origine otique. Guérison.
(In communication de Broca. Comptes rendus. *Congrès de chirurgie*. Paris, octobre 1896).

Méningite spontanée suraiguë et hémorrhagique.
(*Société anatomique*, novembre 1897.)

Observation d'un individu de 30 ans, très vigoureux, mourant, en cinq jours, des suites d'une inondation ventriculaire, sans lésions intra-cérébrales. L'examen par frottis et sur coupes, l'inoculation aux animaux, démontrent la présence dans les méninges d'un bacille anaerobie très-virulent pour le cobaye.

Observation à rapprocher des hémorrhagies méningées d'origine charbonneuse.

Paris. — Typ. A. DAVY, 52, rue Madame. — *Téléphone.*